

# Avanços nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de produtos farmacêuticos estéreis

*Advances in Good Manufacturing Practice guidelines for sterile pharmaceutical products*

Recebido em: 19/12/2022

Aceito em: 31/01/2023

**Vinícius Paccola BLANCO<sup>1</sup>; Márcia LOMBARDO<sup>2</sup>; Tatiana Oliveira da SILVA<sup>1</sup>; Michelle Ribeiro Estevam de SOUZA<sup>1</sup>; Jaqueline Kalleian ESERIAN<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Divisão de Vigilância de Produtos e Serviços de Interesse da Saúde, Coordenadoria de Vigilância em Saúde – COVISA. Rua General Jardim, 36, Vila Buarque, CEP 01223-906. São Paulo, SP, Brasil. <sup>2</sup>Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz. Av. Dr. Arnaldo, 355, Prédio BQ, 5º andar, Cerqueira César, CEP 01246-902. São Paulo, SP, Brasil.*

E-mail: jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br

## ABSTRACT

The microbiological contamination of medicines represents a significant risk to the patient. The control of microbial contamination must cover all stages of product development. Recently, the Annex 1 of the European Medicines Agency (EMA), which deals with Good Manufacturing Practices for sterile medicinal products, has been revised in collaboration with the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) and the World Health Organization (WHO). This study aimed to discuss the main aspects of the revision of Annex 1 of the EMA, comparing it to national normative acts, focusing on aseptic processing and control of clean areas to manufacture sterile drugs. To this end, a comprehensive search was carried out in electronic health regulatory sites and scientific databases to retrieve material on the subject. With the publication of Annex 1 of the EMA, there is a great tendency to update Brazilian norms related to good practices in the manufacture of medicines. When comparing the current normative acts, such as RDC 658/2022 and IN 35/2019, given the publication of Annex I of the EMA, a high normative impact is observed, either due to the greater detailing of essential items or the introduction of new requirements. Following the assumptions of Good Manufacturing Practice, establishments are expected to improve their processes increasingly, in addition to regulations, aiming to mitigate the risks inherent in any manufacturing process, providing safe and effective medicines to the entire population.

**Keywords:** drug industry; good manufacturing practices; drug contamination; risk management; sanitary inspection; pharmaceutical quality system.

## RESUMO

A contaminação microbiológica de medicamentos representa risco significativo ao paciente, devendo o controle da contaminação microbiana abranger todas as etapas de desenvolvimento do produto. O Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que trata das Boas Práticas de Fabricação de produtos medicinais estéreis, foi revisado em colaboração com o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) e a organização Mundial da Saúde (OMS). O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da revisão do Anexo 1 do EMA, comparando-os aos atos normativos nacionais, com foco no processamento asséptico e controle de áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis. Para tanto, foi realizada uma busca abrangente nos endereços eletrônicos de órgãos de regulação sanitária e bases de dados científicas para recuperação de material sobre o assunto. Com a publicação do Anexo 1 do EMA, existe uma grande tendência de atualização das normas brasileiras relacionadas às boas práticas de fabricação de medicamentos. Quando comparado aos atos normativos atuais, a citar a RDC 658/2022 e IN 35/2019, diante da publicação do Anexo I do EMA, pode ser observado um alto impacto normativo, seja pelo maior detalhamento de itens importantes, seja pela introdução de novas exigências. Seguindo as premissas das Boas Práticas de Fabricação, espera-se que os estabelecimentos aprimorem cada vez mais os seus processos, de forma complementar às normativas, visando a mitigação dos riscos inerentes a qualquer processo de fabricação, a fim de disponibilizar medicamentos seguros e eficazes a toda a população.

**Palavras-chave:** indústria farmacêutica; boas práticas de fabricação; contaminação de medicamentos; gerenciamento de risco; inspeção sanitária; sistema da qualidade farmacêutico.

## INTRODUÇÃO

A contaminação microbiológica de medicamentos representa risco significativo ao paciente, porque além de afetar aspectos relacionados com a estabilidade, aceitação e eficácia da formulação, tais como alterações organolépticas, degradação de ingredientes, redução da biodisponibilidade, degradação do sistema conservante e formação de toxinas, pode ainda ser a causa de infecções, dependendo do patógeno, local de aplicação e condições de saúde do indivíduo (1,2).

Os principais fatores que propiciam o desenvolvimento de microrganismos capazes de produzir enzimas degradativas e causar a deterioração são a elevada atividade de água e matérias-primas como fonte nutricional. A contaminação de medicamentos também pode ser originária do ambiente de produção, operadores, áreas de fabricação e estocagem, equipamentos, materiais de acondicionamento e a própria manipulação durante o uso. Por isso, o controle da contami-

nação microbiana deve abranger todas as etapas de desenvolvimento do produto, considerando-se não só o controle dos níveis iniciais como também a minimização durante o processo de fabricação e o conhecimento da biocarga antes de processos de esterilização (2).

Quando controles adequados da contaminação são implementados, os microrganismos são submetidos a condições adversas, fazendo com que o crescimento seja esporádico e lento. Por outro lado, quando os sistemas estão fora de controle e as condições ambientais são favoráveis, os microrganismos podem se desenvolver em produtos acabados. A identificação de microrganismos contaminantes pode fornecer informações importantes para rastrear as fontes de contaminação e planejar ações corretivas de otimização do sistema e de melhoria da qualidade de produtos (1).

Produtos estéreis, por definição, não devem apresentar microrganismos detectáveis, o que exige o fiel cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e a adoção de medidas adicionais

de garantia de esterilidade, a fim de controlar e eliminar microrganismos durante o processo e no produto final. Assim, diversas precauções devem ser consideradas durante o planejamento das plantas de fabricação de produtos estéreis, a fim de minimizar a contaminação de áreas limpas e assépticas, tais como estruturas lisas e impermeáveis, materiais de fácil limpeza, materiais resistentes à desinfecção química, sistema de circulação e tratamento de ar, vestimentas adequadas e treinamento de operadores (2,3).

Um levantamento realizado por Jimenez (2007) mostrou que a principal causa de recolhimento de produtos farmacêuticos estéreis do mercado americano estava relacionada com a falta da garantia de esterilidade, como embalagens não íntegras, falhas na validação da esterilização e deficiências no processamento asséptico. O elenco de produtos recolhidos abrangeu produtos parenterais (soluções para injeção, soluções para infusão, soros), produtos oftálmicos (colírios, soluções de limpeza, soluções para injeção, géis), produtos de uso nasal (soluções, soluções para inalação) e dispositivos médicos (1).

O Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que trata das BPF de produtos medicinais estéreis, foi revisado em colaboração com o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) e a Organização Mundial da Saúde (OMS). Futuramente, este documento terá impacto importante na fabricação e importação de medicamentos estéreis, especialmente em relação ao processamento asséptico e à segurança do paciente que faz uso destes produtos (4).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da revisão do Anexo 1 do EMA, comparando-os aos atos normativos nacionais, com foco no processamento asséptico e controle de áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis. De maneira complementar, realizou-se também um levantamento sobre o assunto em nível nacional e internacional.

## MÉTODO

A seguinte pergunta foi explorada: quais os desafios resultantes das atualizações que

estão sendo propostas em relação à fabricação de produtos farmacêuticos estéreis?

Para tanto, foi realizada uma busca abrangente nos endereços eletrônicos dos seguintes órgãos de regulação sanitária: *European Medicines Agency* – EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>), *Food & Drug Administration* – FDA (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (<http://saudelegis.saude.gov.br/saudelegis/secure/norma/listPublic.xhtml>), a fim de recolher legislação nacional e internacional sobre o tema.

Foi realizada também busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* – SciELO (<https://www.scielo.br/>) e *Medline* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) utilizando os seguintes descritores: “Boas práticas de fabricação de medicamentos”, “Medicamentos estéreis”, “Controle microbiológico de medicamentos” e “Contaminação de medicamentos”, nos idiomas português e inglês. De forma suplementar, foram utilizadas também publicações oficiais de órgãos de Vigilância Sanitária e livros didáticos. Foram incluídos conteúdos publicados no período de 2007 a 2022.

Após leitura crítica do título e do resumo das publicações, foram excluídas as que não estavam diretamente relacionadas ao tema e aquelas publicadas fora do período estipulado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Produtos farmacêuticos estéreis.** A esterilidade consiste na ausência total de microrganismos viáveis, ou seja, aqueles capazes de reprodução. Apesar da afirmação absoluta de esterilidade ser questionável, todo o esforço deve ser realizado no sentido de assegurar uma carga microbiana inicial extremamente baixa, o que permite pressupor condição de esterilidade do produto, mediante condições ótimas de processamento e teste de amostra representativa do lote. Assim, a aplicação do conceito de esterilidade na produção de um lote de medicamento deve estar baseada em termos probabilísticos, considerando-se um processo produtivo adequadamente validado (2,5).

Os métodos de esterilização visam remover ou destruir todas as formas de vida presentes, entretanto, não garantem a inativação de toxinas e enzimas celulares. Eles incluem métodos físicos, como calor úmido, calor seco, filtração e radiação ionizante, e métodos químicos, como gás óxido de etileno. A seleção do procedimento mais apropriado para atingir o nível de garantia de esterilidade depende das características do processo e da natureza, resistência e estabilidade do produto. O conhecimento sobre as possíveis fontes de contaminação e o emprego de medidas para minimizá-las, tanto antes como após o processamento, também contribuem para o êxito da esterilização (5,6).

A esterilidade de medicamentos foi inicialmente requerida em produtos de uso parenteral, como injeções, infusões e implantações. Posteriormente, casos de infecções graves decorrentes do uso de colírios contaminados apontaram para a necessidade de esterilização de preparações oftálmicas. Os produtos parenterais requerem ainda a ausência de pirogênio. A administração endovenosa de medicamentos contendo endotoxinas bacterianas pode induzir múltiplas respostas biológicas no paciente, como febre, calafrios, dor lombar, dores articulares, náuseas, cefaleia, alterações no hemograma, reações imunológicas, liberação de histamina e alterações da permeabilidade capilar (2,6).

Os medicamentos de administração parenteral caracterizam-se não apenas por atributos rígidos de qualidade, mas também por serem frequentemente destinados a pacientes debilitados. Como as preparações injetáveis são diretamente introduzidas nos tecidos e frequentemente apresentam ação geral, sua obtenção impõe condições rigorosas de controle para uma perfeita tolerância tecidual e inocuidade total ao organismo (2,6).

Naturalmente, a principal característica é a esterilidade, mas outros aspectos farmacotécnicos relacionados ao tipo de preparação e à via de administração são importantes. As preparações em veículo aquoso devem ser isotônicas, apirogênicas e apresentar pH próximo à neutralidade, enquanto aquelas em veículo oleoso devem ser preparadas com óleos isentos de acidez. Além

disso, sempre que o injetável for acondicionado em frascos multidoses, é imprescindível a adição de conservantes para evitar possíveis contaminações durante o uso (2,6).

O processamento asséptico seguido de esterilização terminal é o procedimento de escolha para formulações farmacêuticas estáveis. Entretanto, alguns produtos podem não resistir à esterilização terminal e também não podem conter conservantes por questões de estabilidade ou uso do produto. Nestes casos, o processamento asséptico é a estratégia a ser adotada, o qual minimiza a intervenção humana e impõe um conjunto de medidas para que a esterilidade seja garantida, como a validação das etapas de esterilização e limpeza e a realização do teste de *media fill* em todo o processo produtivo (2).

Como os produtos injetáveis e os dispositivos médicos devem apresentar alto grau de garantia de esterilidade, a presença de qualquer microrganismo indicará problemas no controle do processo e na otimização do sistema, como projeto operacional inadequado, falta de sanitização de superfícies, falhas no controle ambiental, contaminação do sistema de água, falhas em filtros de ar e má prática pessoal. Desse modo, a falta da garantia da esterilidade consiste na principal violação das BPF destes produtos (1).

**Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S).** Em novembro de 2020, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), representado pela Anvisa e pelas Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais, tornou-se o 54º Membro do PIC/S. O PIC/S é um fórum internacional de cooperação entre as Autoridades Reguladoras, para o desenvolvimento, implementação e atualização das normativas referentes às BPF (7,8).

Um longo processo ocorreu desde a solicitação até a concretização do SNVS como membro do PIC/S, o qual foi caracterizado pela implantação e efetivação do Sistema de Gestão da Qualidade dos órgãos de Vigilância Sanitária dos entes federal, estadual e municipal, bem como a participação ativa da Vigilância Sanitária estadual de Minas Gerais e municipal de São Paulo, por exemplo, quanto à auditoria realizada pelos inspetores do PIC/S nesses locais (7,9).

O principal marco regulatório deste processo foi a publicação de diretrizes gerais e instruções normativas de BPF de medicamentos, visando a implementação de um Sistema de Garantia de Qualidade Farmacêutico baseado em princípios de gerenciamento de risco durante todo o ciclo de vida do produto. Neste sentido, novos conceitos e exigências de controle devem ser incorporados em todas as áreas da indústria para a obtenção de processos confiáveis e reprodutíveis e produção de medicamentos eficazes e seguros (3).

A adesão da Anvisa ao PIC/S possibilitou não só a modernização do marco regulatório como também a harmonização dos procedimentos de inspeção das BPF e a qualificação dos inspetores que atuam no Sistema Nacional de Inspeção de Medicamentos. Com isto, espera-se a produção de medicamentos com alto padrão de qualidade e maior reconhecimento e credibilidade das decisões tomadas pelas autoridades reguladoras (8).

Uma legislação harmonizada com o que é exigido ao redor do mundo traz maior segurança para a fabricação dos medicamentos, permite acompanhar as novas tecnologias e garante maior competitividade das empresas situadas em território nacional em relação às empresas localizadas no exterior. Tal harmonização traz paridade de ações entre as Vigilâncias Sanitárias brasileiras e as Vigilâncias Sanitárias de outros países membros do PIC/S (7).

Segundo Morais (2020), as auditorias internacionais relativas ao processo de inspeção em fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos propiciam maiores oportunidades de treinamento, contribuem para a efetividade das inspeções sanitárias e facilitam acordos bilaterais de interesse entre os países (9).

**Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis.** A normativa brasileira que trata das BPF de medicamentos é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 658 de 30 de março de 2022 (3) e suas 14 Instruções Normativas (IN), que tratam de assuntos específicos. A IN 35 de 21 de agosto de 2019 (10) é aquela que dispõe sobre BPF complementares a medicamentos estéreis. Todos esses atos normativos estão harmonizados com as diretrizes estabelecidas pelo PIC/S, conseqüentemente, com as diversas

autoridades regulatórias que compõem esse fórum internacional (3,10).

Em 25 de agosto de 2022, o Anexo I do EMA, que trata das BPF de produtos medicinais estéreis foi revisado e publicado. A revisão do documento foi realizada por um grupo de trabalho composto por inspetores do EMA, bem como por membros do PIC/S, com o objetivo de esclarecer pontos importantes dos guias ICH Q9, que trata da gestão do risco à qualidade e ICH Q10, que trata do sistema de qualidade farmacêutica, além de pormenorizar alguns pontos, como por exemplo, o estudo de validação do processamento asséptico (4,11,12).

Cabe ressaltar que o Anexo I do EMA entrará em vigor na Comunidade Europeia em 25 de agosto de 2023, com exceção do item 8.123, que trata da esterilização de liofilizadores, cuja entrada em vigor ocorrerá em 25 de agosto de 2024 (4).

Seguindo o fluxo natural do processo de revisão dos atos normativos, há uma expectativa que o documento do PIC/S também seja atualizado, e conseqüentemente, a IN 35/2019 também seja submetida a uma revisão e consulta pública, para nova publicação a respeito do tema no país (10,13).

Alguns pontos que merecem destaque na publicação do Anexo I do EMA (4) são o gerenciamento de risco, as estratégias de controle da contaminação e o estudo de validação do processamento asséptico, como será discutido a seguir. Cabe a ressalva de que tais assuntos são contemplados nas normativas brasileiras de BPF de medicamentos desde 2010, mas passaram a ser mais bem entendidos e recomendados a partir da publicação da RDC 301/2019, a qual foi revogada pela norma vigente, a RDC 658/2022 (3,14).

A implementação do gerenciamento de risco da qualidade é fundamental a todos os estabelecimentos, devendo incluir processos, equipamentos, utilidades e atividades de produção, com o objetivo de identificar os riscos existentes, avaliar os riscos potenciais, adotar medidas mitigatórias e verificar se os riscos são aceitáveis, facilitando a tomada de decisões. O processo de gerenciamento de risco

deve ser devidamente documentado e registrado, comunicado às partes envolvidas e monitorado, possibilitando a avaliação de novos fatores de risco que possam surgir durante todo o ciclo de vida do produto (concepção, uso/produção em rotina, descomissionamento), levando-se em consideração diversos aspectos, como instalações, equipamentos, procedimentos, metodologias, dentre outros, para que medidas corretivas e preventivas sejam adotadas (3,15).

O risco de contaminação com partículas, microrganismos e pirogênio é uma das principais preocupações relacionadas à fabricação de pro-

duto farmacêuticos, especialmente os produtos estéreis. Visto que tais riscos são inerentes às diversas etapas do processo produtivo, a adoção das BPF é essencial. Neste contexto, o Anexo I do EMA destaca a necessidade de implementação de uma Estratégia de Controle de Contaminação (*Contamination Control Strategy - CCS*), conforme ilustrado na Figura 1. O objetivo da CCS é definir, monitorar e revisar continuamente todos os pontos críticos de controle, viabilizando, sempre que necessário, a realização de melhorias e alterações em processos, a fim de minimizar os riscos de contaminação (1,2,4).

**Figura 1.** Estratégia de Controle de Contaminação na fabricação de produtos farmacêuticos.



Adaptado de EuropeanComission (2022) (4)

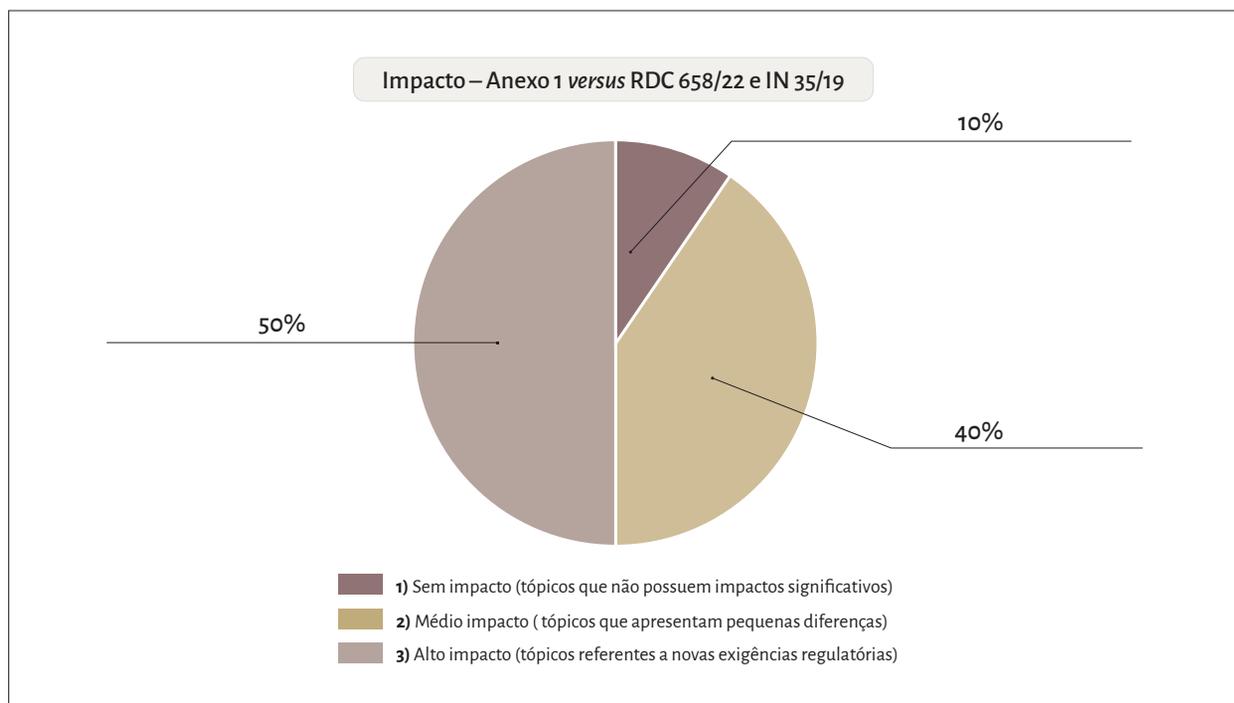
**Tabela 1.** Correlação dos documentos normativos RDC 658/2022 e IN 35/2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com a nova revisão do Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sobre Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis.

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
1. Escopo: visão geral do conteúdo do documento, com destaque para o Gerenciamento de risco da qualidade.	Consta a necessidade dos estabelecimentos incorporarem os princípios de gerenciamento de risco, por exemplo, §1º do artigo 7º da RDC 658/2022.	1
2. Princípio: a fabricação de produtos estéreis deve considerar: a) utilidades, equipamentos e processos qualificados, validados e verificados, incluindo novas tecnologias, como Sistemas de Barreira para Acesso Restrito ( <i>Restricted Access Barrier Systems - RABS</i> ), isoladores, automatização, métodos rápidos, entre outros; b) funcionários devidamente treinados; c) processos e sistemas de monitoramento qualificados, validados e revisados por funcionários treinados; d) matérias-primas e materiais de embalagem controlados e testados. Ênfase é dada ao Gerenciamento de risco e à implementação da CCS.	A IN 35/2019 aborda de forma genérica no artigo 91 a importância da adoção de medidas para minimizar a contaminação durante todas as etapas do processamento. O parágrafo único do artigo 167 menciona que os sistemas de barreira com acesso restrito e os isoladores podem ser benéficos para minimizar intervenções humanas diretas na operação de crimpagem do lacre. Entretanto, o conceito da CCS não está descrito de forma clara e objetiva como no Anexo 1 do EMA.	3
3. Sistema da Qualidade Farmacêutica: abrange requisitos específicos relacionados à fabricação de produtos estéreis, como sistema de gerenciamento de risco capaz de minimizar a contaminação, experiência suficiente na fabricação de produtos estéreis, análise de causa raiz para implementação de ações corretivas e preventivas adequadas, gestão de riscos aplicada à CCS, supervisão efetiva do estado de controle em todo o ciclo de vida do produto, maior atenção aos processos de acabamento, armazenamento e transporte, acesso adequado dos responsáveis às informações de fabricação e qualidade dos produtos estéreis.	O Capítulo II da RDC 658/2022 descreve de maneira abrangente a importância do Sistema da Qualidade Farmacêutica para todos os fabricantes de medicamentos. A IN 35/2019, que é complementar à RDC 658/2022, não traz informações específicas em relação ao Sistema de Gestão da Qualidade para a fabricação de produtos estéreis. Um ponto de destaque no Anexo I é a utilização do gerenciamento de risco para a elaboração e manutenção do CCS, sendo que essa informação não é contemplada na RDC 658/2022 e IN 35/2019.	2
4. Instalações: esse item aborda uma quantidade significativa de requisitos a serem cumpridos na fabricação de estéreis, tais como, as instalações devidamente adequadas aos fins a que se destinam, com os devidos monitoramentos e controles, a fim de evitar a contaminação. É destacado a importância de existir RABS ou isoladores, evitando o contato direto com os processos assépticos, sendo que qualquer outra abordagem de tecnologia deve ser tecnicamente justificada. Outros pontos destacados referem-se às classificações de áreas, entrada e saída de materiais e pessoas, monitoramento das pressões e desinfecção de área.	Alguns pontos de destaque da IN 35/2019, quando comparado ao Anexo I do EMA: - na IN 35/2019 não consta um subitem específico para a utilização dos RABS, consta apenas no artigo 167, parágrafo único, um possível benefício para a utilização desses sistemas. - de forma exemplificativa, o Anexo I informa dos <i>pass-throughs</i> possuírem um sistema de insuflamento de ar, com o objetivo de proteção das áreas mais críticas. De forma geral, sem maiores detalhamentos, o artigo 75 da IN 35/2019 determina a existência de um sistema de fornecimento de ar filtrado nas áreas limpas. - tanto na IN 35/2019 (artigo 89), quanto no Anexo I, consta a obrigatoriedade de esterilização dos desinfetantes utilizados em áreas classificadas como A e B. No entanto, o Anexo I informa que ainda pode ser necessária a esterilização desses desinfetantes, quando utilizados em áreas grau C e D, de acordo com as conclusões do CCS da empresa.	3
5. Equipamentos: é preciso existir documentos que detalham os equipamentos, por exemplo, diagramas, manuais, assim como o Requerimento de Especificação do Usuário, devendo esses equipamentos ser qualificados, monitorados e submetidos a manutenções periódicas. Para processos assépticos, todas as partes que direta e indiretamente entram em contato com o produto devem ser esterilizadas.	O artigo 84 da IN 35/2019 determina a necessidade dos equipamentos serem sujeitos às qualificações e manutenções pertinentes. Em relação à esterilização das partes dos equipamentos que entram em contato direto e indireto com o produto em um processamento asséptico, tanto a IN 35/2019 (artigos 80 a 84) como a RDC 658/2022 (artigos 103 a 113) não são precisas quanto ao tema, no entanto, seguindo as premissas das BPF, entende-se que essa esterilização deve ocorrer.	2

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
<p>6. Utilidades: são apresentados requisitos das utilidades (sistemas de água, ar e vapor puro), com o devido gerenciamento de risco, como parte do CCS. Para o sistema de tratamento de água, é mencionado a necessidade de existir um monitoramento contínuo do sistema, com a análise de tendências e o plano de amostragem que deve refletir os requerimentos do CCS. Além disso, determina que o posicionamento dos sensores de monitoramento seja realizado de acordo com o risco.</p>	<p>Diferente do Anexo I, a RDC 658/2022 e IN 35/2019 (artigo 83) não trazem em seu texto normativo, de forma expressa, todos os requerimentos para as utilidades, por exemplo, no texto da norma não é mencionado a respeito do posicionamento dos sensores de monitoramento, a fim de serem posicionados nos locais de maior criticidade, embora essa conduta seja uma premissa das BPF.</p>	2
<p>7. Do pessoal: determina a necessidade de existir funcionários em quantidade suficiente, qualificação adequada, treinados e com experiência no processo de fabricação de estéreis. Além disso, há alguns requisitos específicos, por exemplo, quanto ao acesso de pessoas não qualificadas às áreas, necessidade de existir um monitoramento dos operadores que acessam as áreas de produção, não permitir o acesso às áreas limpas de objetos alheios ao processo de fabricação (joias, maquiagem, entre outros). Há um detalhamento quanto à vestimenta a ser utilizada nas áreas, com destaque para aquelas que são reutilizáveis, sendo que para essas há a obrigatoriedade de existir estudos de qualificação, que determinem a frequência de trocas, bem como o estabelecimento de testes para a verificação de sua conformidade, que pode não ser identificada somente pela inspeção visual. Outro ponto de destaque está na qualificação do processo da lavanderia que irá limpar as vestimentas reutilizáveis, de modo a não danificá-las e/ou ser fonte de contaminação. É mencionado ainda a questão dos funcionários de áreas limpas terem movimentos lentos, controlados e metódicos, de modo a não promover o aumento da quantidade de partículas. Nesse ponto, é citada a revisão dos estudos de visualização do fluxo de ar, considerando-os como parte do programa de treinamento dos funcionários.</p>	<p>A IN 35/2019, entre os seus artigos 54 a 66, determina os requisitos para os funcionários que trabalham em áreas limpas de produção de medicamentos estéreis, sendo que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- da mesma forma que o Anexo I, a referida Instrução Normativa determina que um número limitado de funcionários trabalhem em áreas limpas, necessidade de treinamentos, não utilização de objetos alheios ao processo de fabricação em áreas limpas e recomenda uma lavanderia dedicada às vestimentas das áreas limpas.</li> <li>- um ponto impactante do Anexo I, que não está expresso na IN 35/2019, é a necessidade de estudos que demonstrem a frequência da troca das vestimentas, bem como testes adicionais para verificar o grau de impacto, além da inspeção visual. Além disso, a necessidade de qualificação do processo da lavanderia é um outro ponto de destaque, não expresso da referida Instrução Normativa, mas que está totalmente alinhado com a ideia das BPF.</li> </ul>	3
<p>8. Produção e Tecnologias Específicas: há a divisão de produtos esterilizados terminalmente e por preparação asséptica, devidamente avaliado no CCS. Deve existir uma lista das intervenções qualificadas e permitidas, que possam ocorrer durante o processo de produção. Caso venha a ocorrer intervenções não autorizadas, essas devem ser aprovadas pela Unidade da Qualidade, além de serem avaliadas na liberação dos lotes. Deve ser estabelecido o tempo máximo para o processo de fabricação asséptica.</p> <p>Quanto à utilização de métodos de inspeção automática, estes devem estar validados, sendo necessário realizar análise de tendência dos dados gerados, para a tomada de ações. Os indicadores biológicos utilizados, seja na validação ou no monitoramento do processo de esterilização, devem ser submetidos a controles positivos. No documento, constam os requisitos para a esterilização por: calor seco, vapor puro, radiação, óxido de etileno e filtração. Outros requisitos constantes estão relacionados à Liofilização, <i>Single Use, Blow-Fill-Seal e Form-Fill-Seal</i>. Um ponto de destaque está no requisito para a esterilização dos liofilizadores (item 8.123).</p>	<p>Quando da comparação da IN 35/2019, com os requisitos do Anexo I, constata-se um maior detalhamento desse último.</p> <p>Além disso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- destaca-se a importância dos estabelecimentos terem todas as intervenções no processo asséptico mapeadas e aprovadas. Quanto ao assunto, a IN 35/2019, em seu artigo 45, inciso V, menciona uma “atenção particular” para as intervenções nas zonas críticas dos equipamentos, quando da utilização da tecnologia de sopro, envase e selagem. Ou seja, de forma expressa, não há maiores detalhamentos dos requisitos quanto às intervenções na área de produção.</li> <li>- em relação à liofilização, a IN 35/2019 determina alguns requisitos em relação a transferência dos frascos (artigo 52) e classificação da área para os frascos parcialmente fechados (artigo 159), não trazendo maiores requisitos.</li> </ul>	3
<p>9. Monitoramento Ambiental e de Processo: quanto ao monitoramento ambiental, esse deve ser realizado de acordo com os riscos identificados, com a determinação dos pontos críticos de monitoramento. Além disso, é necessário levar em consideração os estudos de visualização do fluxo de ar, sendo que os riscos devem ser revisados constantemente. Os limites de alerta e ação devem ser estabelecidos.</p> <p>Em relação ao estudo de Simulação do Processo Asséptico, o documento determina uma quantidade significativa de requerimentos a serem seguidos, com destaque para não existir contaminação no estudo, para que o mesmo seja considerado aprovado (item 9.46).</p>	<p>Tanto a RDC 658/2022 (artigo 243, inciso VI), quanto a IN 35/2019 (artigo 9, parágrafo único) são genéricas ao estabelecer os requisitos para o monitoramento ambiental.</p> <p>Em relação ao estudo de Simulação do Processo Asséptico, além da IN 35/2019 trazer de forma não detalhada os requisitos (artigos 93 a 96), há uma diferença nos critérios de aceitação entre ambos os documentos, pois a depender da quantidade de unidades envasadas, pode um determinado estudo ser aprovado, mesmo tendo uma unidade contaminada, desde que devidamente justificado (IN 35/2019, artigo 96, §2º, inciso II), critério esse não previsto no Anexo I.</p>	3

Item do Anexo 1 - EMA	RDC 658/2022 e IN 35/2019	Grau de Impacto*
10. Controle de Qualidade: destaca a necessidade de existir funcionários treinados e com experiência na área de microbiologia, manutenção da esterilidade, monitoramento ambiental e conhecimento do processo. É destacada a questão da liberação paramétrica e que o teste de esterilidade é mais um dos critérios a serem observados para a garantia da esterilidade de um lote, mas não o único requisito a ser observado. Quando da utilização de testes rápidos, por exemplo, quando o produto possui um prazo de validade curto, esses testes devem ser validados.	A IN 35/2019, entre os seus artigos 170 e 172, determina alguns requisitos para o controle de qualidade, quando esse realiza as atividades de produtos estéreis. Existem alguns requisitos quanto ao teste de esterilidade e liberação paramétrica. Porém, não há determinações quanto aos testes rápidos, assim como não existem requisitos específicos para os colaboradores que trabalham no controle de qualidade, por exemplo, serem qualificados quanto ao monitoramento ambiental.	2

**Figura 2.** Impactos do Anexo 1 da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) versus RDC 658/2022 e IN 35/2019.



A Figura 2 apresenta o resultado final da análise comparativa dos impactos do Anexo I do EMA frente a RDC 658/2022 e a IN 35/2019.

Quando comparado os atos normativos atuais, a citar a RDC 658/2022 (3) e IN 35/2019 (10), diante da publicação do Anexo I do EMA (4), pode ser observado um alto impacto normativo, seja pelo maior detalhamento de itens importantes (por exemplo, monitoramento ambiental), seja pela introdução de novas exigências (por exemplo, nos estudos de simulação do processo asséptico). As exigências constantes no Anexo I mostram

uma perspectiva das próximas atualizações que podem ocorrer na IN 35/2019 (10), tendo em vista a inserção do Brasil no PIC/S, sendo este composto por países da União Europeia.

Neste sentido, é importante que os setores regulados e reguladores estejam cientes dos contextos internos e externos, a fim de compreender as novas exigências e antever as adequações necessárias. Para isto, o Sistema de Gestão da Qualidade deve ser devidamente implementado e estruturado, com as responsabilidades claramente definidas e a gestão de conhecimento dos processos formalizadas.

## CONCLUSÃO

A revisão do Anexo 1 do EMA revela o aprofundamento dos quesitos necessários à fabricação segura de produtos medicinais estéreis, com recomendações e exigências que visam garantir o nível de esterilidade e atingir altos padrões de qualidade.

Os avanços em tais diretrizes refletem a evolução e inovação de tecnologias e processos nesta área, principalmente em relação ao processamento asséptico, às tecnologias de barreira e aos requisitos para salas limpas e validação de limpeza. Além disso, os conceitos de gerenciamento de risco

durante o ciclo de vida do produto e a necessidade de estratégias de controle de contaminação são evidenciados.

Por fim, é importante destacar que as inspeções em estabelecimentos farmacêuticos possuem como objetivo constatar, de forma amostral, o cumprimento dos requisitos regulatórios, que são as exigências mínimas a serem cumpridas. Seguindo as premissas das BPF, espera-se que os estabelecimentos aprimorem cada vez mais os seus processos, de forma complementar às normativas, visando a mitigação dos riscos inerentes a qualquer processo de fabricação, a fim de disponibilizar medicamentos seguros e eficazes a toda a população.

## REFERÊNCIAS

- Jimenez L. Microbial diversity in pharmaceutical product recalls and environments. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2007;61(5):383-99.
- Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- BRASIL. Dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução RDC nº 658, de 30 março de 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 62, 31 de março de 2022. Seção 1. p. 320-30.
- EC. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels: European Commission, 2022.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed., Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- Prista LN, Alves AC, Morgado, R. Tecnologia Farmacêutica. 7ª ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. 2020. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacautica-2013-pic-s>
- CRF-SP. Inspeção farmacêutica [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. 2020. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/11555-coopera%C3%A7%C3%A3o-em-inspe%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica-%E2%80%93-pic-s.html>
- Morais ILA. O impacto das auditorias internacionais no Sistema Estadual de Vigilância Sanitária de medicamentos. *BEPA Bol Epidemiol Paul.* 2020;17(193):13-24.
- BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos estéreis. Instrução Normativa nº 35, de 21 de agosto de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 162, 22 de agosto de 2019. Seção 1. p. 74.
- ICH. Manual Tripartite Harmonizado do ICH – Gestão do Risco à Qualidade Q9. Versão atual da Fase 4. International Conference on Harmonization, 2005. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1558json-file-1>
- ICH. Manual Tripartite Harmonizado do ICH - Sistema de Qualidade Farmacêutica Q10. Versão atual da Fase 4. International Conference on Harmonization, 2008. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1559json-file-1>
- PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal Products - Annexes. PE 009-16 (Annexes), Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention Secretariat, 2022. [citado em 3 nov. 2022]. Disponível em: <https://picscheme.org/docview/4590>

14. Vogler M, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha Filho MSS. As Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(2):34-41. DOI:10.22239/2317-269X.00918
15. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality risk management in pharmaceutical manufacturing operations: case study for sterile product filling and final product handling stage. *Sustainability*. 2022;14(15):9618. DOI:10.3390/su14159618
16. Azab WE. Contamination Control Strategy: Implementation Road Map. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2021;75(5):445-453. DOI:10.5731/pdajpst.2020.012385
17. oSandle T. Establishing a contamination control strategy for aseptic processing. [Internet]. South San Francisco: American Pharmaceutical Review; 2017 [citado em 8 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/335458-Establishing-a-Contamination-Control-Strategy-for-Aseptic-Processing/>